

PROSTAGLANDIN PRODUCT**Publication number:** JP2002520368T**Publication date:** 2002-07-09**Inventor:****Applicant:****Classification:**






- international: A61J1/05; A61K9/00; A61K9/08; A61K31/557;
A61K47/44; A61P27/02; A61J1/05; A61K9/00;
A61K9/08; A61K31/557; A61K47/44; A61P27/00;
(IPC1-7): A61K31/557; A61J1/05; A61K9/08;
A61K47/44; A61P27/02

- european: A61K9/00M16; A61K31/557F; A61K47/44

Application number: JP20000559870T 19990615

Priority number(s): US19980092786P 19980714; WO1999US13276
19990615

Also published as:

 WO0003736 (A1)
 EP1011728 (A1)
 EP1011728 (A0)
 CA2295512 (A1)
 EP1011728 (B1)

more >>

Report a data error he

Abstract not available for JP2002520368T

Abstract of corresponding document: **WO0003736**

A pharmaceutical product comprising an aqueous prostaglandin formulation and a polypropylene container are disclosed. Aqueous prostaglandin formulations are more stable in polypropylene container than polyethylene containers.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-520368

(P2002-520368A)

(43) 公表日 平成14年7月9日(2002.7.9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード ⁸ (参考)
A 6 1 K 31/557		A 6 1 K 31/557	4 C 0 7 6
A 6 1 J 1/05		9/08	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/08		47/44	
47/44		A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/02		A 6 1 J 1/00	3 1 3 A
		審査請求 未請求	予備審査請求 未請求(全 34 頁)

(21) 出願番号 特願2000-559870(P2000-559870)
(86) (22) 出願日 平成11年6月15日(1999.6.15)
(85) 翻訳文提出日 平成12年2月3日(2000.2.3)
(86) 国際出願番号 PCT/US99/13276
(87) 国際公開番号 WO00/03736
(87) 国際公開日 平成12年1月27日(2000.1.27)
(31) 優先権主張番号 60/092, 786
(32) 優先日 平成10年7月14日(1998.7.14)
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, ZA

(71) 出願人 アルコン ラボラトリーズ, インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 テキサス 76134-2099,
フォート ワース, サウス フリーウェイ 6201, アール アンド ディー
カウンスル キュー-148
(72) 発明者 ウェイナー, アラン エル.
アメリカ合衆国 テキサス 76001, アーリントン, ナンタケット レーン 6615
(74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロスタグランジン製品

(57) 【要約】

水性プロスタグランジン処方物およびポリプロピレン容器を含む薬学的製品が開示される。水性プロスタグランジン処方物は、ポリエチレン容器よりもポリプロピレン容器中においてより安定である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 プロスタグランジン製品であって、以下：

- a) 水性プロスタグランジン組成物であって、薬学的に有効量の少なくとも1種のプロスタグランジンおよび薬学的に受容可能な界面活性剤を含む、組成物；および
- b) ポリプロピレン容器；ここで、該水性プロスタグランジン組成物は該ポリプロピレン容器に詰められる、を含む、製品。

【請求項2】 請求項1に記載のプロスタグランジン製品であって、ここで、前記プロスタグランジンが、(5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸 (prostenoic acid)；(5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル；(5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸t-ブチルエステル；(5Z) - (9S, 11R, 15R) - 15-シクロヘキシル-3-オキサー-9, 11, 15-トリヒドロキシ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル；(5Z) - (9R, 11R, 15S) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル；(5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸アミド；(5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸N, N-ジメチルアミド；(5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オ

キサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸1-メチルシクロヘキシルエステル; (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸1-メチルシクロペンチルエステル; (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸シクロペンチルエステル; (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸2, 2-ジメチルプロピルエステル; (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸アダマンチルエステル (adamantyl ester); (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸2, 6-ジイソプロピルフェニルエステル; (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸2, 6-ジメチルフェニルエステル; (5Z, 13E) - (9S, 11R, 15R) - 3-オキサ-9, 11, 15-トリヒドロキシ-16-(3-クロロフェノキシ)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5, 13-プロスタジエン酸イソプロピルエステル (prostadienoic acid isopropyl ester); (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11-ヒドロキシ-15-メトキシ-3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸t-ブチルエステル; (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 15-シクロヘキシル-3-オキサ-9, 11, 15-トリヒドロキシ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル; (5E) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16, 17,

18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル; (5Z) - (9R, 11R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11-ヒドロキシ-3-オキサ-15-オキソ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸 *tert* ブチルエステル; (5Z) - (9S, 11R, 15R) - 3-オキサ-17-フェニル-9, 11, 15-トリヒドロキシ-18, 19, 20-トリノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル; (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-1- (ジメチルアミノ) - 3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン-11, 15-ジオール; (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステノール; (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11-ヒドロキシ-3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-13-プロスチン酸 (*prosty noic acid*); ラタノプロスト (*latanoprost*) (PhXA 41); クロプロステノール (*cloprostenol*) イソプロピルエステル; (5Z) - (9S, 11R, 15R) - 1-デカルボキシ-1- (ピバロイルオキシ) メチル-9, 11, 15-トリヒドロキシ-16- [(3-クロロフェニル) オキシ] -17, 18, 19, 20-テトラノール-5-プロステン酸; (5Z) - (9S, 11R, 15R) - 1-デカルボキシ-1- (ピバロイルオキシ) メチル-9, 11, 15-トリヒドロキシ-16- [(3-クロロフェニル) オキシ] -17, 18, 19, 20-テトラノール-5, 13-プロスタジエン酸; (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル; (5Z) - (9S, 11R, 15S) - 15-シクロヘキシル-9, 11, 15-トリヒドロキシ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル; (5Z, 13E) - (9S, 11R, 15R) - 9, 11, 15-トリヒドロキシ-16- (3-クロロフェノキシ) -17, 18, 19, 20-テトラノール-5, 13-プロスタジエン酸アミド;

【化1】

PGF_{2α}イソプロピルエステル、

およびフルプロステノール (fluprostenol) イソプロピルエステルからなる群より選択される、製品。

【請求項3】 請求項3に記載のプロスタグランジン製品であって、ここで、前記プロスタグランジンが、(5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル；およびフルプロステノールイソプロピルエステルからなる群より選択される、製品。

【請求項4】 請求項1に記載のプロスタグランジン製品であって、ここで、前記組成物が局所的な眼用投与に適応され、そして前記界面活性剤がポリエトキシ化ヒマシ油を含む、製品。

【請求項5】 請求項4に記載のプロスタグランジン製品であって、ここで、前記ポリエトキシ化ヒマシ油が、PEG-2~PEG-200ヒマシ油；およびPEG-5~PEG-200水素化ヒマシ油からなる群より選択される、製品。

【請求項6】 請求項1に記載のプロスタグランジン製品であって、ここで、前記ポリプロピレン容器が、局所的な送達のために適応されるポリプロピレンビンであって、そしてここで、該ポリプロピレンが、アイソタクチックポリプロピレン、シンジオタクチックポリプロピレンおよびアイソタクチックポリプロピレンとシンジオタクチックポリプロピレンのブレンドからなる群より選択される、製品。

【請求項7】 請求項1に記載のプロスタグランジン製品であって、ここで、前記水性プロスタグランジン組成物が局所的な眼用投与のために適応され、そして前記ポリプロピレン容器が、局所的な眼用送達のために適応される少量ビンである、製品。

【請求項 8】 請求項 7 に記載のプロスタグランジン製品であって、ここで、前記ポリプロピレン容器が、楕円形の、シンジオタクチックポリプロピレンビンである、製品。

【請求項 9】 請求項 8 に記載のプロスタグランジン製品であって、ここで、前記水性プロスタグランジン組成物が、眼用に受容可能な保存剤を含む多用量組成物である、製品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、プロスタグランジンを含む水性の薬学的組成物に関する。特に、本発明は、ポリプロピレン容器に詰められた水性プロスタグランジン組成物に関する。

【0002】

(発明の背景)

本明細書中で使用される、「LDPE」は、低密度ポリエチレンを表す。

【0003】

プロスタグランジンは、水に対する溶解性が低いことが知られており、そして一般に不安定である。種々のプロスタグランジンを、異なったシクロデキストリンと複合体化することによって、これを溶解および安定化させる試みが成されてきた。例えば、EP 330511A2 (Uenoら) および EP 435682A2 (Wheeler) を参照のこと。これらの試みの成功にはばらつきがある。

【0004】

界面活性剤および／または溶解剤は、水に対する溶解性の低い他のタイプの薬剤で使用されてきた。しかしながら、界面活性剤および／または溶解剤の添加は、薬剤化合物の化学的な安定性を増強し得るかまたは悪影響を及ぼし得る。Surfactant Systems, Their Chemistry, Pharmacy, and Biology, (Attwoodら編), ChapmanおよびHall, New York, 1983, 第11章, 特に698-714頁を参照のこと。

【0005】

溶解剤としての、ポリエトキシ化ヒマシ油のような非イオン性界面活性剤の使用が公知である。例えば、US 4,960,799 (Nagy) を参考のこと。

【0006】

安定な乳濁液中の、ポリエトキシ化ヒマシ油のような非イオン性界面活性剤

の使用もまた公知である。US 4, 075, 333 (Josse) は、安定な、ビタミンの静脈内乳濁液処方物を開示している。El-Sayedら、Int.

J. Pharm., 13: 303-12 (1983) は、抗腫瘍薬の安定な水中油乳濁液を開示する。US 5, 185, 372 (Ushioら) は、安定な調製物であるビタミンAの局所的に投与可能な眼用処方物を開示する。そこでは、非イオン性界面活性剤が使用されて、水性媒体中でビタミンAの乳濁液を形成する。

【0007】

米国特許第5, 631, 287 (Schneider) は、化学的に安定量のポリエトキシ化ヒマシ油を含む保存安定プロスタグランジン組成物を開示する。

【0008】

現在、市販の眼用多用量プロスタグランジン製品は2つのみであり、これは、XalatanTM (ラタノプロスト溶液; Upjohn) および ResculaTM (イソプロピルウノプロストン (unoprostone); Fujisawa) である。XalatanTM は、ポリエチレン (LDPE) 容器に詰められる。添付文書に従って、この製品は、開封まで2~8℃で冷蔵保存されなければならない。一旦開封したら、この容器は、6週間、25℃までの室温で保存してもよい。ResculaTM もまた、ポリエチレン (LDPE) 容器に詰められる。

【0009】

(発明の要旨)

本発明は、ポリプロピレン容器に詰められた水性プロスタグランジン組成物を含む薬学的製品に関する。ポリプロピレン容器に詰められた水性プロスタグランジン組成物は、ポリエチレン容器に詰められた水性プロスタグランジン組成物よりもより安定である。

【0010】

(詳細な説明)

本明細書中で使用される、「水性プロスタグランジン組成物」は、少なくとも1つのプロスタグランジンおよび多量の水を含む水性組成物を意味し、ここで、

水は、組成物の連続相を構成する。

【0011】

本明細書中で使用される、「ポリプロピレン」は、非ポリプロピレンオレフィンを実質的に含まない（例えば、約5重量%未満）ポリプロピレンを意味する。用語ポリプロピレンには、例えば、アイソタクチックポリプロピレン、シンジオタクチックポリプロピレンおよびアイソタクチックポリプロピレンとシンジオタクチックポリプロピレンのブレンドが挙げられる。

【0012】

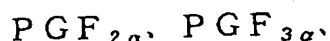
用語「プロスタグランジン」および「PG」は、一般に、プロスタン酸（1）のアナログおよび誘導体である化合物の1つの分類を記述するために使用される。PGは、例えば、これらの五員環構造に従って、文字指定をすることで、さらに分類され得る；PGのA～Jのシリーズが公知である。PGは、側鎖上の不飽和結合の数に基づいてさらに分類され得る。たとえば、PG₁（13，14－不飽和）、PG₂（13，14－および5，6－不飽和）、ならびにPG₃（13，14－、5，6－および17，18－不飽和）である。米国特許第5，631，287を参照のこと。その内容全体は本明細書によって参考として援用される。

【0013】

本発明において利用され得るプロスタグランジンは、全ての薬学的に受容可能なプロスタグランジン、これらの誘導体およびアナログ、ならびにこれらの薬学的に受容可能なエステルおよび塩を含む。このようなプロスタグランジンには、天然由来の化合物：PGE₁、PGE₂、PGE₃、

【0014】

【化2】



【0015】

PGD₂およびPGI₂（プロスタサイクリン）、ならびに、より大きいかまたはより小さいかのどちらかの効力の、同様の生物学的活性を有する、これらの化合物のアナログおよび誘導体が挙げられる。天然由来のプロスタグランジンのアナ

ログには、以下が挙げられるがこれらに限定されない：アルキル置換（例えば、15-メチルまたは16, 16-ジメチル）、これは生物学的代謝の減少によって増強した効力または持続した効力を与えるか、あるいは作用の選択性を変化させる；飽和（例えば、13, 14-ジヒドロ）または不飽和（例えば、2, 3-ジデヒドロ、13, 14-ジデヒドロ）、これは生物学的代謝の減少によって持続した効力を与えるか、あるいは作用の選択性を変化させる；欠失または置換（例えば、11-デオキシ、9-デオキソ-9-メチレン）、クロロ（またはハロゲン）を酸素に（例えば、9 β -クロロ）、酸素を炭素に（例えば、3-オキサ）、低級アルキルを酸素に（例えば、9-メチル）、水素を酸素に（例えば、1-CH₂OH、1-CH₂Oアシル）、これは化学的安定性および／または作用の選択性を増強する；ならびに ω -鎖修飾（例えば、18, 19, 20-トリノル-17-フェニル、17, 18, 19, 20-テトラノル-16-フェノキシ）、これは、作用の選択性を増強し、そして生物学的代謝を減少させる。これらのプロスタグランジンの誘導体には、すべての薬学的に受容可能な塩またはエステルが挙げられ、これは、適切なものとして対応するアルコールまたは有機酸試薬を使用することによって、プロスタグランジンの1-カルボキシル基または任意の水酸基に結合され得る。用語「アナログ」および「誘導体」は、機能的および物理的な応答がプロスタグランジンそれ自体の応答と同様のものを示す化合物を含む。

【0016】

本発明の製品における使用のために適切なプロスタグランジンの具体例には、以下の化合物が挙げられる：

（化合物番号）

1. (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-5-プロステン酸；

2. (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-5-プロステン酸イソプロピルエステル；

3. (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸 t-ブチルエステル;

4. (5Z) - (9S, 11R, 15R) - 15-シクロヘキシル-3-オキサー-9, 11, 15-トリヒドロキシ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル;

5. (5Z) - (9R, 11R, 15S) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル;

6. (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸アミド;

7. (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸 N, N-ジメチルアミド;

8. (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸 1-メチルシクロヘキシルエステル;

9. (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸 1-メチルシクロペンチルエステル;

10. (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸シクロペンチルエステル;

11. (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸 2, 2-ジメチルプロピルエステル;

12. (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-

0-ペンタノール-5-プロステン酸アダマンチルエステル；

13. (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸2, 6-ジイソプロピルフェニルエステル；

14. (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸2, 6-ジメチルフェニルエステル；

15. (5Z, 13E) - (9S, 11R, 15R) - 3-オキサー-9, 11, 15-トリヒドロキシ-16-(3-クロロフェノキシ)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5, 13-プロスタジエン酸イソプロピルエステル；

16. (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11-ヒドロキシ-15-メトキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸t-ブチルエステル；

17. (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 15-シクロヘキシル-3-オキサー-9, 11, 15-トリヒドロキシ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル；

18. (5E) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル；

19. (5Z) - (9R, 11R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11-ヒドロキシ-3-オキサー-15-オキソ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸tert-ブチルエステル；

20. (5Z) - (9S, 11R, 15R) - 3-オキサー-17-フェニル-9, 11, 15-トリヒドロキシ-18, 19, 20-トリノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル；

21. (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-1-(ジメチルアミノ)-3-オキサー-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン-11, 15-ジオール；

22. (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘ

キシルー11, 15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステノール;

23. (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシルー11-ヒドロキシ-3-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-13-プロスチン酸;

24. ラタノプロスト (PhXA41);

25. クロプロステノールイソプロピルエステル;

26. (5Z) - (9S, 11R, 15R) - 1-デカルボキシ-1- (ピバロイルオキシ) メチルー9, 11, 15-トリヒドロキシ-16- [(3-クロロフェニル) オキシ] - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-プロステン酸;

27. (5Z) - (9S, 11R, 15R) - 1-デカルボキシ-1- (ピバロイルオキシ) メチルー9, 11, 15-トリヒドロキシ-16- [(3-クロロフェニル) オキシ] - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5, 13-プロスタジエン酸;

28. (5Z) - (9R, 11R, 15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシルー11, 15-ジヒドロキシ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル;

29. (5Z) - (9S, 11R, 15S) - 15-シクロヘキシルー9, 11, 15-トリヒドロキシ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル;

30. (5Z, 13E) - (9S, 11R, 15R) - 9, 11, 15-トリヒドロキシ-16- (3-クロロフェノキシ) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5, 13-プロスタジエン酸アミド;

【0017】

【化3】

31. PGF_{2α}イソプロピルエステル;

【0018】

および

32. フルプロステノールイソプロピルエステル。

【0019】

上記の全ての化合物が公知である。本発明の組成物で使用するための好ましいプロスタグランジンは、上記の化合物2および32である。

【0020】

本発明に従ってポリプロピレン容器中に詰められるプロスタグランジン組成物は、投与の任意の経路に適応され得る。耳、鼻または眼への局所的投与に適応される組成物が好ましく、眼への局所的投与に調製される組成物が最も好ましい。

【0021】

1つ以上のプロスタグランジンに加えて、本発明の水性組成物はまた、組成物中に、このプロスタグランジンの溶解または分散を補助するために少なくとも1つの界面活性剤を含む。界面活性剤はまた、容器壁へのこのプロスタグランジンの吸着を阻害または防止する。この界面活性剤は、任意の薬学的に受容可能な界面活性剤（例えば、薬学的に受容可能なカチオン性、アニオン性または非イオン性界面活性剤）であり得る。適切な界面活性剤の例には、ポリエトキシ化ヒマシ油（例えばPEG-2~PEG-200ヒマシ油として分類されるもの、ならびにPEG-5~PEG-200水素化ヒマシ油として分類されるもの）が挙げられる。このようなポリエトキシ化ヒマシ油には、Alkamuls（登録商標）としてRhone-Poulenc（Cranbury, New Jersey）によって製造されるもの、Cremophor（登録商標）としてBASF（Parsippany, New Jersey）によって製造されるもの、およびNikkolブランドとしてNikko Chemical Co., Ltd.（Tokyo, Japan）によって製造されるもの、が挙げられる。好ましいポリエトキシ化ヒマシ油は、PEG-15~PEG-50ヒマシ油として分類されるもの、およびより好ましくはPEG-30~PEG-35ヒマシ油である。Cremophor（登録商標）ELおよびAlkamuls（登録商標）EL-620として公知のこれらのポリエトキシ化ヒマシ油を使用することが最も好ましい。好ましいポリエトキシ化水素化ヒマシ油は、PE

G-25~PEG-55水素化ヒマシ油として分類されるものである。最も好ましいポリエトキシ化水素化ヒマシ油は、Nikkol HCO-40のようなPEG-40水素化ヒマシ油である。

【0022】

本発明の水性組成物は、必要に応じて他の処方成分 (formulatory ingredient) (例えば、抗菌保存剤、張性剤 (tonicity agent)、および緩衝液) を含む。多くのこのような処方成分が公知である。多用量の局所的投与可能な眼用処方物のために適切な抗菌保存剤の例には、以下が挙げられる：塩化ベンザルコニウム、チメロサル、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸、Polyquad (登録商標) および同様に当業者らに周知の他の薬剤。このような保存剤は、存在するならば、典型的には約0.001と約1.0重量%との間の量で使用される。処方物の張性または浸透圧重量モル濃度の調節のために利用され得る適切な薬剤の例には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ブドウ糖、グリセリンおよびプロピレングリコールが挙げられる。このような薬剤は、存在するならば、約0.1重量%と約10.0重量%との間の量で使用される。適切な緩衝剤の例には、酢酸、クエン酸、カルボン酸、リン酸、ホウ酸、上記の薬学的に受容可能な塩、およびトロメタミンが挙げられる。このような緩衝液は、存在するならば、約0.001重量%と約1.0重量%との間の量で使用される。

【0023】

本発明の組成物は、持続放出および／または快適性を提供するための成分をさらに含み得る。このような成分には、高分子量アニオン性ムコ擬態性の (mucomimetic) ポリマーおよびゲル化多糖類 (例えば、US 4,861,760 (Mazuelら)、US 4,911,920 (Janiら)、および同一人に譲渡されたUS番号08/108,824 (Langら) 中に記述されたもの) が挙げられる。上述のポリマーに関するこれらの特許および特許出願の内容は、本明細書中で参考として援用される。

【0024】

当業者によって理解されるように、組成物は、水性組成物の送達のために適切な種々の用量形態で処方され得る。局所的眼用送達の好ましい場合において、組成物は、例えば、溶液、懸濁液または乳濁液として処方され得る。局所的に投与可能な眼用組成物は、3.5～8.0の間のpHおよび1キログラムあたり260から320ミリオスモル(mOsm/kg)の間の浸透圧重量モル濃度を有する。

【0025】

好ましい局所的投与可能な水性組成物は、好ましくは「少量」ビンに詰められる。本明細書中で使用される用語「少量」ビンは、1～2ヶ月にわたる、1日当り1～3回の局所用量のために十分な液体薬の量を保持するために十分なサイズのビンの意味するべきであり、一般的には約20mLまたはそれより少ない。例えば、少量容器には、局所的に投与する点眼剤のために適応される5mL～10mL～および15mL～サイズのビンが挙げられる。シンジオタクチックポリプロピレンから作製される少量ビンは、アイソタクチックポリプロピレンから作製されるものよりも搾り出しが容易であり、そして楕円のビンは円形のビンよりも搾り出しが容易である。従って、局所的眼用投与に適応される水性組成物は、好ましくは楕円のシンジオタクチックポリプロピレンビンに詰められる。

【0026】

本発明は、以下の実施例によってさらに例示されるが、これは限定ではなく例示されることが意図される。

【0027】

(処方物A～Gの調製：)

以下の実施例1～7において示される処方物A～Gを、以下のように調製した。適切なサイズの清浄なガラス容器に、バッチ体積の約75%の水を添加した。これに、酢酸ナトリウムまたはトロメタミンおよびホウ酸、続いて、マンニトール、EDTA、塩化ベンザルコニウムおよびCremophor（登録商標）ELまたはHCO-40のいずれかを、次の成分の添加前に前の成分の溶解が完了するようにして引き続いて添加した。次に、この溶液のpHを、NaOHおよび/またはHClを使用して調節し、そして水を添加して、体積を100%とした

【0028】

別の清浄なガラス容器中に、適切な量のプロスタグランジン、続いて、適切な量のビヒクル（その調製は上述した）を添加した。次いで、この容器をしっかりとキャップして、そして、プロスタグランジンが完全に溶解するまで、1時間超音波浴中で超音波処理するか、あるいは磁気攪拌子で1晩攪拌した。次いで得られた溶液を滅菌濾過した（0.2 μ m フィルター）。

【0029】

（実施例1）

以下の局所的に投与可能な眼用処方物を、上述の様式で調製した。

【0030】

成分	処方物 (w/v %)
	A
化合物番号 32 (プロスタグランジン)	0.001 + 5% 過剰
Cremophor (登録商標) EL	0.5
トロメタミン	0.12
ホウ酸	0.3
マンニトール	4.6
EDTA ナトリウム	0.01
塩化ベンザルコニウム	0.01 + 5% 過剰
NaOH および/または HCl	pH 7.4 にするまでの量
精製水	100% にするまでの量

処方物 A と充填材料との適合性を試験するために、以下の手順を使用した。ETO-滅菌した透明 LDPE、ガンマー滅菌した透明 LDPE、ガンマー滅菌した不透明 LDPE および ETO-滅菌したアイソタクチックポリプロピレンピンを、長方形の薄片（2mm × 10mm）に切断した。アイソタクチックポリプロピレンピンは、RexeneTM アイソタクチックポリプロピレン（Huntsman Chemical, Inc., Odessa, TX）から作製され

た。各ビン材料の約0.5 gを、個別の10 mL透明ガラスアンプル中に移した（この量は、5 mLサイズの製品と相互作用する表面積にほぼ相当する）。次いで、各ガラスアンプルを、5 mLの処方物Aで充填し、密封した。この充填材料を、エバポレーション効果を排除するために、この方法で試験した。密封したアンプルを55℃の乾燥機中に保存し、そしてHPLC分析のために、示された時間に取り出した。処方物A中のプロスタグランジンの安定性を、Delta-PakTMC-18プレカラムに接続した、Delta-PakTMC-18カラム（150×4.6 mm）、5 μm、100 Åを使用する、準勾配HPLC方法を使用して評価した。参照標準溶液は、水／メタノール（70：30）溶液中にプロスタグランジン含有した。

【0031】

移動相A： 1-オクタンスルホン酸ナトリウム塩（100 mM）；
pH=3.7

移動相B： アセトニトリル／メタノール（10：1）

注入体積： 100 μL

検出器： 220 nm

カラム温度： 25℃

準勾配流速： 1.6 mL／分

操作時間（分）	移動相A流速（mL／分）	移動相B流速（mL／分）
0	0.94	0.66
1	0.94	0.66
35	0.94	0.66
40	0.16	1.44
45	0.94	0.66
50	0.94	0.66

適合試験の結果を以下の表1に示す。

【0032】

【表1】

表 1
処方物 A の適合性

時間点 (週)	薬剤残留パーセント (55°C)				
	透明ガラス アンプル (+ト-滅菌)	透明 LDPE ビン (ETO 滅菌)	透明 LDPE ビン (ガンマ滅菌)	不透明 LDPE ビン (ガンマ滅菌)	マイタック ポリプロピレン (ETO 滅菌)
初期	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
2	99.5	96.1	91.4	92.0	102.2
4	94.6	93.5	86.6	88.6	100.0
8	96.3	93.2	80.6	82.8	101.0
% 変化 (8 週 - 初期)	(-) 2.7%	(-) 6.8%	(-) 19.4%	(-) 17.2%	(+) 1.0%

【0033】

(実施例 2)

以下の局所的に投与可能な眼用処方物を、上述の様式で調製した。

【0034】

成分

処方物 (w/v %)

B

化合物番号 32

0.001 + 5% 過剰

(プロスタグランジン)

Cremophor (登録商標) EL

0.1

トロメタミン

0.12

ホウ酸

0.3

マンニトール

4.6

EDTA ニナトリウム

0.01

塩化ベンザルコニウム

0.01 + 5%過剰

NaOHおよび／またはHCl

pH7.4にするまでの量

精製水

100%にするまでの量

処方物Bとガラス、LDPEおよびポリプロピレン容器との適合性を、処方物Aについて実施例1において上述した様式で、薬剤の安定性をモニターすることによって測定した。結果を以下の表2に示す。

【0035】

【表2】

表 2

処方物Bの適合性

時間点 (週)	薬剤残存パーセント (55°C)				
	透明ガラス アンプル (非滅菌)	透明LDPE ビン (ETO滅菌)	透明LDPE ビン (ガンマ滅菌)	不透明LDPE ビン (ガンマ滅菌)	アイソタフ ホリアロレン (ETO滅菌)
初期	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
2	97.2	96.2	89.4	88.4	96.3
4	96.5	94.5	84.6	82.9	97.3
8	96.8	92.7	79.2	77.9	97.0
% 変化 (8週- 初期)	(-) 3.2%	(-) 7.3%	(-) 20.8%	(-) 22.1%	(-) 3.0%

【0036】

(実施例3)

以下の局所的に投与可能な眼用処方物を、上述の様式で調製した。

【0037】

成分

処方物 (w/v %)

	C
化合物番号 3 2	0. 0 0 3
(プロスタグランジン)	
H C O - 4 0	0. 5
トロメタミン	0. 1 2
ホウ酸	0. 3
マンニトール	4. 6
E D T A ニ ナ ト リ ウ ム	0. 0 1
塩化ベンザルコニウム	0. 0 1 5
N a O H お よ び / ま た は H C l	p H 6. 0 に す る ま で の 量
精製水	1 0 0 % に す る ま で の 量

非滅菌シンジオタクチックポリプロピレンビン、E T O - 滅菌シンジオタクチックポリプロピレンビンおよびアイソタクチックポリプロピレン (R e x e n e (登録商標)) ビン中の処方物 C の適合性を、以下のように測定した。これらのビン を 5 m L の滅菌処方物 C で充填し、次いで、5 5 ° C の乾燥機中に保存し、そして、上述のように H P L C 分析のために、示された時間点に取り出した。シンジオタクチックポリプロピレンビン を、F I N A 3 7 2 1 W Z シンジオタクチックポリプロピレン (F I N A O i l a n d C h e m i c a l C o . , D a l l a s , T X) から作製した。この適合性の結果を以下の表 3 および 4 に示す。表 3 は、非滅菌対 E T O - 滅菌のシンジオタクチックポリプロピレンビン中の処方物 C の適合性を比較する。表 4 は、非滅菌のアイソタクチックポリプロピレンビンおよびシンジオタクチックポリプロピレンビン中の処方物 C の適合性を比較する。

【0 0 3 8】

【表 3】

表 3
滅菌時非滅菌ホリフロピレンセン中の処方物Cの適合性

時間点 (週)	薬物残存パーセント (55°C)	
	シンジオクタノール ホリフロピレンセン (非-滅菌)	シンジオクタノール ホリフロピレンセン (ETO-滅菌)
初期	100.0	100.0
2	98.6	99.5
4	97.8	98.7
% 変化 (4週-初期)	(-) 2.2%	(-) 1.3%

【0039】

【表4】

表 4
アイソタクタ・ポリプロピレンとシジオタクタ・ポリプロピレン
の処方物Cの適合性

時間 (週)	薬物残存パーセント (55°C)	
	アイソタクタ・ ポリプロピレン ゼン (非滅菌)	シジオタクタ・ ポリプロピレン ゼン (非滅菌)
初期	100.0	100.0
2	100.5	98.4
4	99.8	96.4
8	98.0	97.2
% 変化 (8週 - 初期)	(-) 2.0%	(-) 2.8%

【0040】

(実施例4)

以下の局所的に投与可能な眼用処方物を、上述の様式で調製した。

【0041】

成分	処方物 (w/v %)
	D
化合物番号 2	0.012 + 5% 過剰
(プロスタグランジン)	
Cremophor (登録商標) EL	0.5
酢酸ナトリウム (三水和物)	0.07
マンニトール	4.3

EDTA二ナトリウム	0.1
塩化ベンザルコニウム	0.01 + 5%過剰
NaOHおよび／またはHCl	pH 5.0にするまでの量
精製水	100%にするまでの量

処方物D中のプロスタグランジンの安定性を、以下の様に、透明なガラス、ETOー滅菌LDPE、およびETOー滅菌アイソタクチックポリプロピレンビン中で評価した。

【0042】

これらのビンを滅菌処方物Dで充填し、そして65℃の乾燥機中に保存し、次いで、HPLC分析のために、示された時間に取り出した。この場合、Spherisorb（登録商標）100DS（2）充填を用いる、Phenomenex 150×4.6mm HPLCカラムを使用して、HPLCデータを作成した。移動相は、約8.5のpHに調節した、560mLホスフェートから440mLアセトニトリルであった。流速は1mL／分であり、検出は200nmUVであり、そして注入量は20mLであった。この適合性の結果を図1に示す。

【0043】

（実施例5）

以下の局所的に投与可能な眼用処方物を、上述の様式で調製した。

【0044】

成分	処方物 (w/v %)
	E
化合物番号2 (プロスタグランジン)	0.012 + 5%過剰
Cremophor（登録商標）EL	1.5
酢酸ナトリウム（三水和物）	0.07
マンニトール	4.3
EDTA二ナトリウム	0.1
塩化ベンザルコニウム	0.01 + 5%過剰
NaOHおよび／またはHCl	pH 5.0にするまでの量

精製水

100%にするまでの量

処方物E中のプロスタグランジンの安定性を、処方物Dについて実施例4で記述した手順に従って、透明なガラス、LDPE、およびアイソタクチックポリプロピレンビン中で65℃で評価した。この結果を図2に示す。

【0045】

(実施例6)

以下の局所的に投与可能な眼用処方物を、上述の様式で調製した。

【0046】

成分	処方物 (w/v %)
	F
化合物番号2 (プロスタグランジン)	0.012 + 5%過剰
Cremophor (登録商標) EL	2.0
酢酸ナトリウム (三水和物)	0.07
マンニトール	4.3
EDTA二ナトリウム	0.1
塩化ベンザルコニウム	0.01 + 5%過剰
NaOHおよび/またはHCl	pH 5.0にするまでの量
精製水	100%にするまでの量

処方物F中のプロスタグランジンの安定性を、処方物Dについて実施例4で記述した手順に従って、透明なガラス、LDPE、およびアイソタクチックポリプロピレンビン中で65℃で評価した。この結果を図3に示す。

【0047】

(実施例7)

以下の局所的に投与可能な眼用処方物を、上述の様式で調製した。

【0048】

成分	処方物 (w/v %)
	G
化合物番号2	0.012 + 5%過剰

(プロスタグランジン)

Cremophor (登録商標) EL	1. 0
酢酸ナトリウム (三水和物)	0. 07
マンニトール	4. 3
EDTA二ナトリウム	0. 1
塩化ベンザルコニウム	0. 01 + 5%過剰
NaOHおよび/またはHCl	pH 5. 0にするまでの量
精製水	100%にするまでの量

処方物G中のプロスタグランジンの安定性を、処方物Dについて実施例4で記述した手順に従って、透明なガラス、LDPE、およびアイソタクチックポリプロピレンビン中で65℃で評価した。この結果を図4に示す。

【0049】

本発明は、特定の好ましい実施態様を参考として記述した；しかしながら、その精神または本質的な特徴から逸脱することなく、他の特異的形態またはその改変において具体化され得ることが理解されるべきである。上述の実施態様は、それゆえ、限定的ではなく全ての点において例示的であるとみなされ、本発明の範囲は、上記の記述によってではなく、添付の特許請求の範囲によって示される。

【図面の簡単な説明】

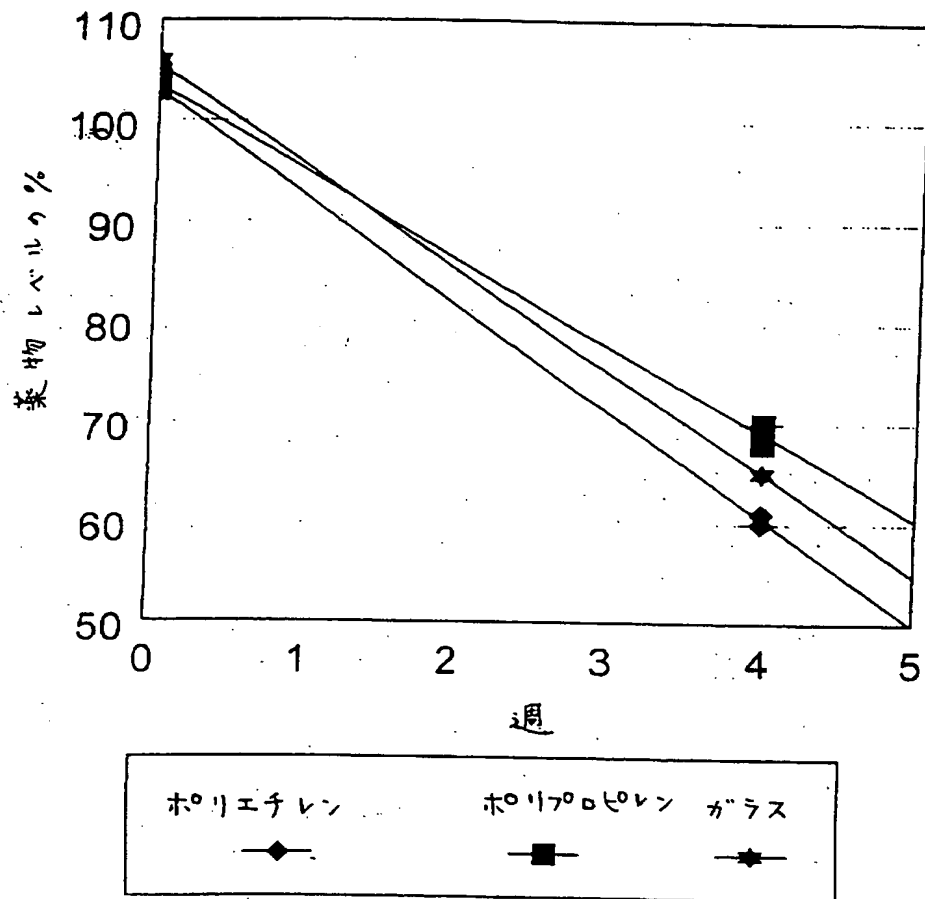
【図1】 65℃における、透明なガラス、低密度ポリエチレンおよびアイソタクチックポリプロピレンビン中の、処方物Dの安定性の比較である。

【図2】 65℃における、透明なガラス、低密度ポリエチレンおよびアイソタクチックポリプロピレンビン中の、処方物Eの安定性の比較である。

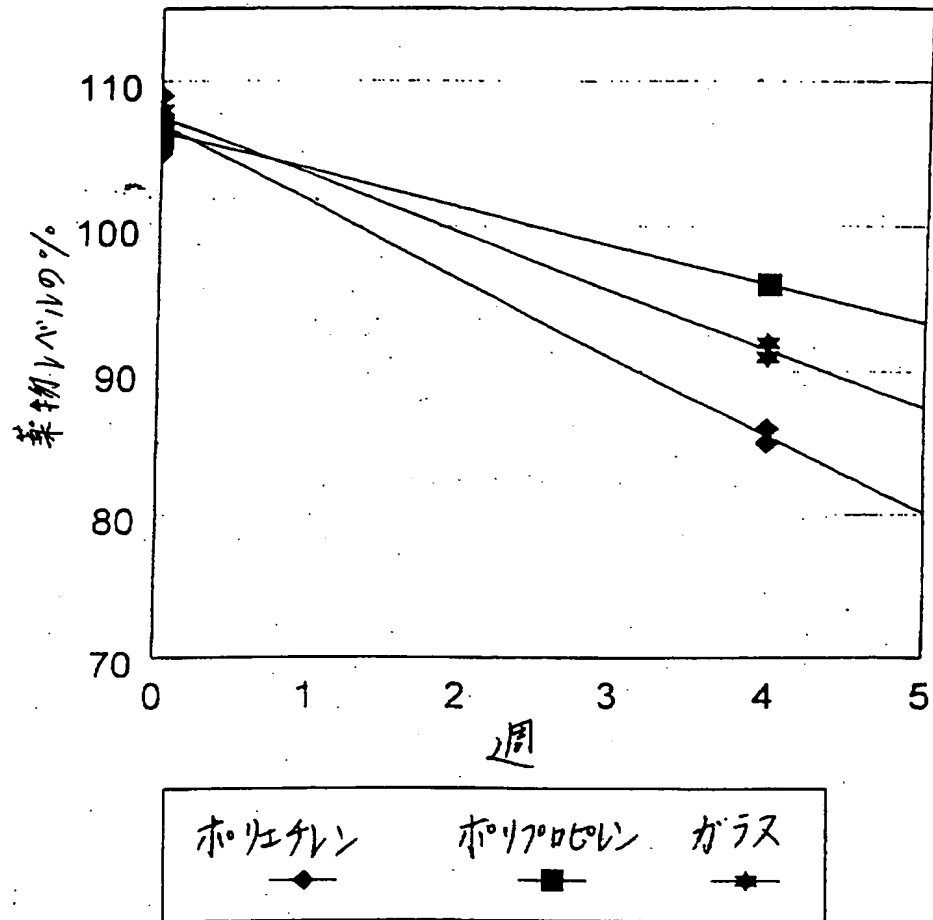
【図3】 65℃における、透明なガラス、低密度ポリエチレンおよびアイソタクチックポリプロピレンビン中の、処方物Fの安定性の比較である。

【図4】 65℃における、透明なガラス、低密度ポリエチレンおよびアイソタクチックポリプロピレンビン中の、処方物Gの安定性の比較である。

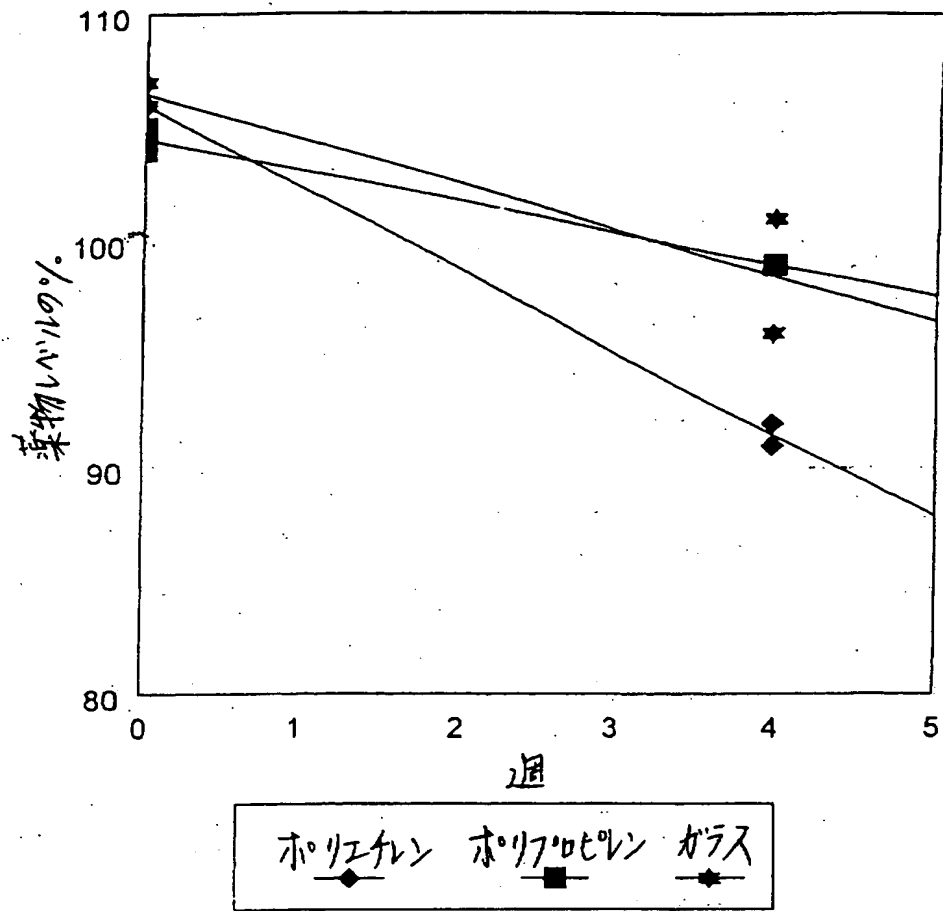
【図1】



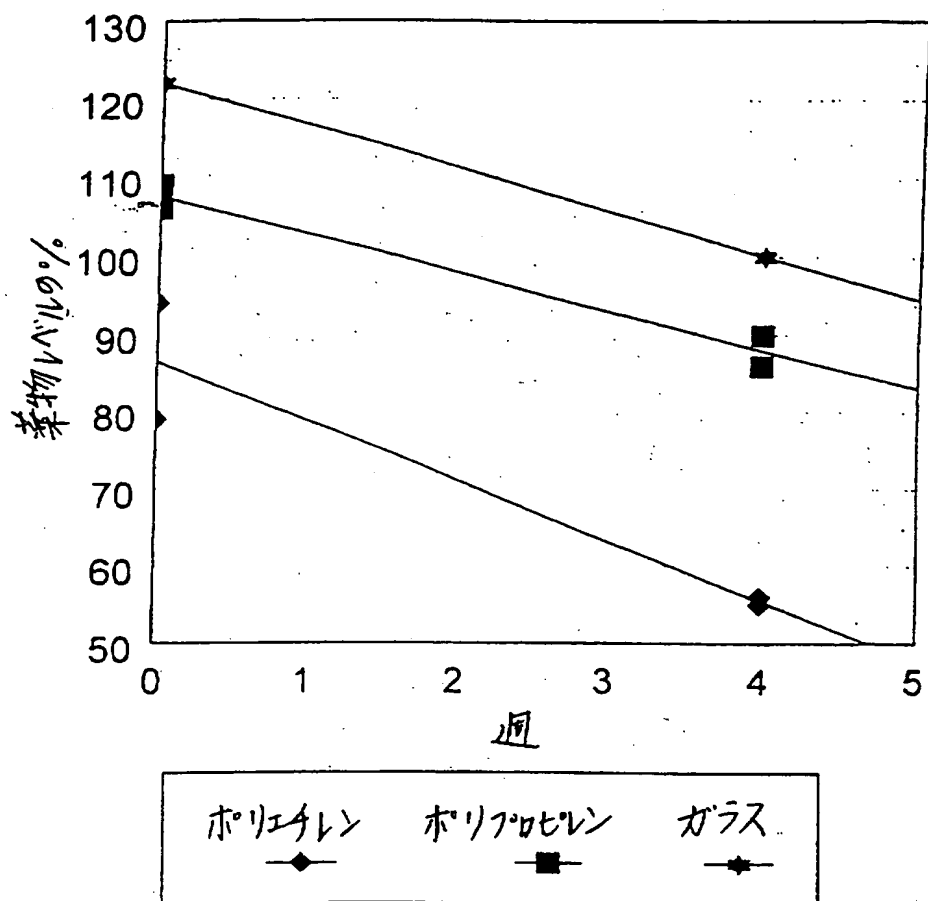
【図2】



【図3】



【図4】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC./US 99/13276A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K47/44 A61J1/00 A61K31/557

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 283 151 A (ALLERGAN INC) 21 September 1988 (1988-09-21) abstract page 1, line 1 - line 36 page 3, line 15 - line 25	1,7
Y		1-9
Y	US 5 631 287 A (SCHNEIDER L WAYNE) 20 May 1997 (1997-05-20) cited in the application abstract figures 1-3 column 1, line 40 - line 53 column 4, line 46 - line 48 column 5, line 62 Example claims 1-12	1-9

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 1999

Date of mailing of the international search report

01/10/1999

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentstein 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Taylor, G.N.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC./US 99/13276

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 516 008 A (RABENAU RICHARD ET AL) 14 May 1996 (1996-05-14) abstract column 2, line 39 - line 51	1-9
Y	US 5 185 372 A (USHIO KAZUMICHI ET AL) 9 February 1993 (1993-02-09) cited in the application abstract column 1, line 5 - line 13 column 2, line 28 - line 38 column 3, line 11 - line 31 column 3, line 32 - line 51 column 5, line 68 - column 6, line 17	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 99/13276

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0283151	A	21-09-1988	AU 1425388 A	26-09-1988
			DK 598888 A	27-10-1988
			WO 8806448 A	07-09-1988
US 5631287	A	20-05-1997	AU 700574 B	07-01-1999
			AU 4649596 A	02-09-1997
			CA 2181172 A	23-06-1996
			EP 0812198 A	17-12-1997
			JP 11500122 T	06-01-1999
			WO 9729752 A	21-08-1997
			US 5849792 A	15-12-1998
US 5516008	A	14-05-1996	US 5425480 A	20-06-1995
US 5185372	A	09-02-1993	AT 119387 T	15-03-1995
			CA 2049822 A	01-03-1992
			DE 69107932 D	13-04-1995
			DE 69107932 T	27-07-1995
			DK 473159 T	22-05-1995
			EP 0473159 A	04-03-1992
			ES 2069150 T	01-05-1995
			GR 3015340 T	30-06-1995
			JP 5004918 A	14-01-1993

フロントページの続き

(72) 発明者 アイリー, サブハッシュ シー,
アメリカ合衆国 テキサス 76132-3808,
フォート ワース, プリアークレスト
コート 6501

(72) 発明者 ヤルボロウ, コディ
アメリカ合衆国 コロラド 80521, フ
ォート コリンズ, エヌ, マッキンレ
イ アベニュー 124

(72) 発明者 クリフォード, ジュリア エイ,
アメリカ合衆国 テキサス 76016, ア
ーリントン, レイク チャムブレイン
ドライブ 3600

(72) 発明者 マックン, ウィリアム イー,
アメリカ合衆国 テキサス 76109, フ
ォート ワース, ブリッジビュー ドラ
イブ ナンバー1124 4200

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB24 CC10 CC29 DD09
DD19 DD22 DD30 DD38 DD49
DD50 EE02 EE23 EE53 FF15
FF36 FF65
4C086 AA01 AA02 DA01 MA01 MA02
MA05 MA16 MA58 NA02 NA03
ZA33 ZC12